

Topikal İmikumod Tedavisine Yanıt Veren İki İnfantil Hemanjiyoma Olgusu

Two Infantile Hemangioma Cases: Respond to Topical Imiquimod Treatment

Şirin PEKCAN YAŞAR,^a
Canan ASLAN,^a
Nurhan DÖNER^a

^aDermatoloji Kliniği,
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şirin PEKCAN YAŞAR
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
Drsirin@gmail.com

ÖZET İnfantil hemanjiyomlar, çocuklarda en sık görülen benign damarsal oluşumlardır. Perioral-intraoral ve burun ucu yerleşimli hemanjiyomlar ülserleşme, dudaklarda-burunda kalıcı şekil bozukluğu bırakma, yemek yemede güçlük ve estetik bozukluğa yol açabilir. Bu lokalizasyondaki hemanjiyomlar genellikle tam olarak gerilemez ve sıklıkla cerrahi girişim gerektirir. İmikumod immün yanıtı düzenleyen ve damar oluşumunu engelleyen imidazokinolin amin türevi, yerel kullanılan bir ilaçtır. İlacın damarlar üzerine olan etkisi, yeni damar oluşumunu azaltan interferon, interlökin (IL)-10, IL-12 gibi sitokinleri artırarak, damar gelişmesinde yer alan öncü faktörleri lokal baskılayarak ve endotel hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü artırarak olmaktadır. Çalışmamızda, infantil ağız çevresi-ağız içi ve burun ucu yerleşimli hemanjiyomlu iki çocuk olgudaki topikal imikumod etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiyom; imikumod

ABSTRACT Infantile hemangiomas are the most common benign vascular disorders in children. Localization of perioral-intraoral or nasal localization of hemangiomas may associated with complications such as persistent bleeding, ulceration, feeding difficulties or permanent deformity, cosmetic disfigures. Hemangiomas of this localization can not usually fully regression and are necessary surgical treatment. Imiquimod is a topical immune response modifier agent that inhibits angiogenesis, the growth of new blood vessels. The anti-angiogenic mechanisms of imiquimod are responsible increase anti-angiogenic cytokines as interleukin -(IL)-10, IL-12 and interferons; local decrease proangiogenic factors, promotion of endothelial cell apoptosis. We discussed that infancy of perioral-intraoral and tip of nose localization of hemangiomas with two children efficiency of topical imiquimod.

Key Words: Hemangioma; imiquimod

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(2):116-20

İnfantil hemanjiyomlar, çocuklarda en sık görülen iyi huylu damarsal oluşumlardır. Hemanjiyomlar genelde doğumda izlenmezler ve erken infantil dönemde hızla büyürler.¹ Ağız çevresi-ağız içi/burun yerleşimli hemanjiyomlar ülserleşme, dudaklarda kalıcı şekil bozukluğu bırakma, yemek yemede güçlük ve şekil bozukluğuna yol açabilir.¹ Özellikle dudak, burun ve kulaktaki hemanjiyomlar tam olarak gerilemez ve sıklıkla sekonder cerrahi girişim gerektirirler.

Çalışmamızda, ağız çevresi-ağız içi ve burun ucunda yerleşim gösteren hemanjiyomu olan iki çocuk olgudaki imikumodun etkinliği tartışılmıştır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Aile 20 günlük bebeklerinde fark ettikleri dudak üstü ve dudak iç yüzündeki kırmızı kabarıklık nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde zamanında doğan bebeğin doğum ağırlığının 3350 g olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde, anne-baba arasında akrabalık yoktu, diğer 2 erkek kardeş sağlıklı idi. Doğumdan sonra fark edilen kızarıklık lezyonun giderek büyüdüğü öğrenildi.

Fizik muayenede filtrumdan üst dudağa doğru koyu kırmızı renkteki anjiyomatöz lezyon, üst dudak iç yüzüne kadar noduler kabarıklık şeklinde uzanıyordu. Dudak iç yüzündeki lezyon bebeğin emmesini zorlaştırıyordu. Hastaya fizik muayene bulgularına dayanılarak "infantil hemanjiyom" tanısı konuldu (Resim 1a, b). Tam kan sayımı, gaitada gizli kan ve tam idrar tetkikleri normaldi. Organlarda hemanjiyom varlığına yönelik batın ultrasonunda patoloji saptanmadı. Ağız çevresine yönelik manyetik rezonans inceleme hemanjiyom ile uyumluydu.

Aileye lezyonun ileri yaşlarda kendiliğinden gerileyebileceği anlatılarak hasta takibe alındı. Altı ay sonra aile lezyonda büyüme şikâyeti ile geldiğinde lezyonda kabarıklık ve büyüme olduğu izlendi. Ailenin de onayı alınarak 10 mg/mL'de triamsinolon asetonat intralezyonel 4-5 yerden uygulandı. Bir aylık aralarla 3 kez uygulama yapılmasına rağmen tedaviye yanıt alınmadı. Sistemik deksametazon 2 g/kg/gün dozunda başlandı ve 2 ay sonraki takibinde lezyonlarda gerileme izlenmedi.

Aileden yazılı ve sözlü onay alınarak imikimod %5'lik krem 16 hafta boyunca 2 ay haftada 3 gece, 2 ay haftada 5 gece topikal olarak uygulandı. 250 mg'lık saşe form ilaçtan maksimum haftada 2 paket kullanıldı. Tedavi başında ve sonunda istenen hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Tedavi başında hemanjiyomda önce erode alanlar gelişti; tedavi sonunda lezyonlar tama yakın geriledi, ancak kozmetik olarak kabul edilebilir fokal atrofodermaya benzer skar kaldı (Resim 2a, b).



RESİM 1a, b: Burun alt kısmı ve üst dudaktan ağız içine uzanan infantil hemanjiyoma ait lezyonlar.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2a, b: İmikimod tedavisinin 1. yılında lezyonların yerinde "fibroz yağlı doku" benzeri skar.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



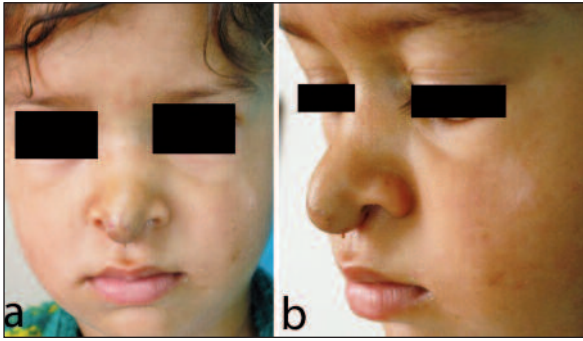
RESİM 3a, b: Burun ön kısmında 'Cyrano deformitesi' veya 'pinokyo burnu' görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

OLGU 2

İki yaşındaki kız çocuğu, burun ucundaki mavimsi-mor kitle nedeniyle polikliniğe getirildi. Yedinci ayında doğan bebeğin, ilk aylarda burun ucunda sivilce benzeri oluşum fark edilmişti. Bebeğin büyümesi ile orantılı olarak burun ucunda mavi-mor bir büyüme tariflendi Hasta tek çocuk olup, anne-baba arasında akrabalık öyküsü yoktu.

Fizik muayenede, burun ucunda orta derecede şekil bozukluğuna yol açan mavi-mor renkte he-



RESİM 4a, b: İmikimod sonrası kabul edilebilir kozmetik görünüm.
(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

manjiyom saptandı (Resim 3a, b). Vücudun geri kalan kısmında başka vasküler anomali yoktu. Aileye zaman içinde lezyonun giderek küçülebileceği anlatıldı, ancak aile, çocuktaki görüntü nedeniyle psikolojik stres altındaydı. Orta potent kortikosteroid krem (metilprednizolon aseponat) sabah-akşam uygulama sonrası 1. ayda lezyonda gerileme saptanmadı. Burun ucunda intralezyonel kortikosteroid tedavisinin oluşturabileceği atrofi riski nedeniyle bu tedaviden kaçınıldı. Aileden yazılı-sözlü onay alınarak topikal imikimod 250 mg'lık saşe 16 hafta boyunca 2 ay haftada 3 gece, 2 ay haftada 5 gece topikal olarak uygulandı. Tedavi sonunda yan etkiye rastlanmadı. 16 hafta sonunda lezyon %80 oranında geriledi (Resim 4a, b).

TARTIŞMA

İnfantil hemanjiyomlar (İH), başlangıçta hızlı proliferasyon, ardından yavaş gerileme ve nihayetinde tam regrese olan, vasküler endotel hücrelerinden köken alan tümörlerdir.¹ İH, bebeklerin %1-2,6'sında görülen ve bu çağda en sık rastlanan tümörlerdir.² Kadınlarda erkeklere nazaran 4 kat fazla görülürler.² Hemanjiyomların oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lezyonlardaki proliferasyonun, hemanjiyomda ve bitişik normal dokuda eksprese olan pozitif ve negatif anjiyojenik faktörler arasındaki dengesizlikten ve damar büyüme faktöründen kaynaklanabileceği düşünülmektedir.² Lezyonlar çoğunlukla sorun çıkarmadan iyileşirken, bazı hemanjiyomlar hayatı tehdit edebilir bazıları da fonksiyonel bozukluk ya da doğumsal anomalilere yol açabilir.³ Özellikle baş-boyun yerleşimli hemanjiyomlarda kalıcı skar ve

şekil bozukluğu, peri-intraoral yerleşimli olanlarda ise ülserasyonlar problem yaratabilir.¹⁻⁴ Burun tip hemanjiyomları 'Cyrano deformitesi' veya 'pinokyo burnu'na neden olabilir.⁵ Ciddi yapısal bozukluklara yol açan aileyi ve çocuğun psikolojik durumunu çok etkileyen deformitelerdir. Aileler tedavi konusunda aceleci davranırlar. Hemanjiyomlar ilerleyen yaşlarda gerileyebilirler, ancak bu süreçte çocuğun sosyal hayata uyumunu zorlaştırarak psikososyal bozukluklara, ailede de yoğun anksiyeteye neden olabilmektedir. İki olgumuzda da aileler büyük tedirginlik içinde olup, "bekle-gör" tavsiyesini istememiş ve tedavi isteminde bulunmuşlardı.

İnfantil hemanjiyomların tedavisi günümüzde hâlâ tartışmalıdır. Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin 1997'deki rehberine göre, hemanjiyomların tedavisinde 5 ana amaç bildirilmiştir (Tablo 1).¹ Hemanjiyomun ilk olguda emme bozukluğu oluşturması, diğer olguda ise kalıcı şekil bozukluğuna yol açabilmesi ve ailelerde psikososyal stresin azaltılması amacı ile tedavi kararı alındı.

Sistemik kortikosteroidler komplike hemanjiyomlarda ilk tedavi seçeneği olup hemanjiyomlardaki büyümeyi durdurarak, gerileme sağlamaktadır. Steroidlere yanıt %30-90 arasındadır. Sistemik dozu 2-3 mg/kg olup 4-8 hafta kullanılmaktadır ve bazı otörler 5-6 mg/kg gibi yüksek doz önermektedir.^{1,2} Steroidler intralezyonel ya da topikal olarak kullanılmaktadır, ancak uzun dönem kullanımı hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskılayarak komplikasyonlara neden olmaktadır. İlk olguda 2 mg/kg sistemik kortikosteroid tedavisine ve 3 kez 10-20 mg/mL'de intralezyonel triamsinolon asetonit tedavisine yanıt alınamamıştır. Uzun dönem

TABLO 1: Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin 1997'deki rehberine göre hemanjiyomların tedavisinde 5 ana amaç.¹

1. Hayatı tehdit eden ya da fonksiyon kaybına neden olan komplikasyonların önlenmesi
2. Kalıcı şekil bozukluklarının önlenmesi
3. Hasta ve ailenin psikososyal stresinin minimal düzeye indirilmesi
4. Agresif ve potansiyel olarak skar bırakacak yaklaşımlardan kaçınılması
5. Skar, enfeksiyon ve ağrının en aza indirilmesi için ülserasyonların önlenmesi ya da uygun bir şekilde tedavi edilmesi

kortikosteroid komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla tedavi kesilmiştir.

İnfantil hemanjiyomlarda diğer tedavi seçenekleri arasında siklofosfamid, vinkristin, aminokaproik asit, kompresyon, kriyoterapi, embolizasyon, cerrahi ve lazer yöntemleri bulunmaktadır.^{1,2} Tedavi seçeneklerinden olan interferon (IFN) alfa-2a ve -2b'nin endotel hücre proliferasyonunu baskılayarak hemanjiyomlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ajanlar ile ciddi nörotoksite oluşabilme riski nedeniyle (%5-10 spastik displeji, serebral palsy), olguların sıkı takibi gerekmektedir.^{1,2} Son yıllarda beta-bloker ajanlardan propranololün sistemik ve topikal formu ile hemanjiyomlarda vazokonstriksiyon yaparak lezyonlarda belirgin derecede gerileme sağladığı bildirilmektedir.⁶

İmikimod, immün yanıtı düzenleyen ve damar oluşumunu engelleyici etkileri olan imidazokinolin amin türevi, yerel kullanılan bir ilaçtır. İmikimod, plasmasitoid ve miyeloid dendritik hücrelerde Toll-benzeri reseptör 7 aracılığıyla dokuda damar gelişimini engelleyici etkileri olan matris metaloproteinaz inhibitörü, IFN- α , IFN- γ , TNF- α 'nın üretimini artırır. İlaacın damar oluşumunu engelleyici etkisi; yeni damar oluşumunu baskılayarak, damar gelişimini uyaran IFN ailesini interlökin -(IL)-10, IL-12 gibi sitokinleri inhibe ederek, pro-anjiyojenik faktörleri lokal olarak azaltarak ve endotel hücrelerinde apoptozu hızlandırarak olmaktadır. Ayrıca imikimodun deneysel olarak hemanjiyoendoteliomaları inhibe ettiği gösterilmiştir.⁷

Martinez ve ark., 4 ve 7 aylık bebeklerdeki yüzeyel hemanjiyomlarda topikal imikimod ile tam düzleme sağlamışlardır.⁸ Welsh ve ark. da infantil yüzeyel hemanjiyomlu 10 olguda imikimodu haftada 5 gün, 16 hafta boyunca kullanmışlar ve 4 hastada tam yanıt, 3 hastada mükemmel yanıt, 1'inde orta dereceli yanıt alırken, 1 olgu tedaviye yanıt vermemiştir. Genelde yüzeyel ve mikst tipteki hemanjiyomlar tedaviye iyi yanıt verirken, derin yerleşimli olanlarda yanıt az ya da yoktur.⁹ Ancak Hazen ve ark., 4 aylık bir bebekteki yüzeyel ve derin komponenti olan infantil hemanjiyomda topikal imikimod ile tam yanıt almışlardır.¹⁰

Ho ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, 18 çocuk olguda imikimod kullanılmış, yüzeyel tipteki hemanjiyomların hepsinde tam yanıt alınırken, mikst ve derin yerleşimli hemanjiyomlarda yanıt alınmamıştır.¹¹ Barry ve ark. da 5 olguda imikimod kullanılmış, 2 olguda tam yanıt, 2 olguda kısmi yanıt, 1 olguda ise tedaviye yanıt alınmamıştır.¹²

İnfantil hemanjiyomda involüsyon 1-12 yaşları arasında olmaktadır, kabaca her yıl için %10 oranında gerileme beklenmektedir.¹³

Olgularımızda hemanjiyomlar kendi seyrinde tamamen düzelebileceği için tedavi kararını vermek oldukça güç olmuştur. Ancak lezyonların büyümesi-kanaması, yerleşim yeri ve ailenin tedirgin olması üzerine topikal imikimod tedavisine başlanmış ve istenmeyen bir yan etki ile karşılaşmamıştır. On altı haftalık süreç sonrasında lezyon tama yakın geriledi, ancak 1. olguda hemanjiyomun yerinde atrofoderma benzeri lezyon kaldı. Aileye 12 yaşa dek beklenip, lezyonun kaybolmaması durumunda cerrahi girişim önerildi.

İmikimodun lokal yan etkileri krutlanma, kaşıntı, yanma, ekzematizasyon, erozyon ve ülserasyonlar olabilmektedir. Nadir görülen sistemik yan etkiler arasında baş ağrısı, kas ağrısı ve gribal semptomlar olabilmekte, ancak tolere edilebilmektedir.¹⁴

Literatür bilgilerine göre imikimod, en çok yüzeyel tipteki hemanjiyomlarda etkili olup, mikst ve derin yerleşimli hemanjiyomlarda etkisiz ya da kısmen etkili bulunmuştur. Olgumuzda ise mikst-derin yerleşimli hemanjiyom olmasına rağmen yanıt alınabilmiştir. Ancak burada tedaviden bağımsız olarak lezyonların kendiliğinden gerilemiş

TABLO 2: Hemanjiyomlarda imikimod tedavisi ve tedavi yaklaşımı

- | |
|--|
| 1. İmikimod antianjiyogenetik immünmodifiye edici ajan olup, özellikle yüzeyel hemanjiyomlarda etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Ancak derin-miks yerleşimli hemanjiyomlarda da kısmen etkili olabilmektedir. |
| 2. Genel bir kural olarak imikimod kullanımında yan etkilerden yangı ne denli fazla ise tedaviye yanıt oranı da o denli fazladır. |
| 3. Hemanjiyomlarda genel prensip "bekle-gör"dür, ancak fonksiyon bozukluğu, sekel bırakma riski yüksek ise tedavi başlanmalıdır. |

olma olasılığını da göz önünde tutmak gereklidir. Garzon ve ark. hemanjiyomların her yıl %10 oranında küçüleceğini (1. yaşta %10, 5. yaşta %50), bu yüzden lezyonun doğal seyrine bırakılabileceğini belirtmektedirler.¹² Olgularımızda da lezyonların imikimoda yanıt verme olasılığı dışında bu doğal seyrinde tedaviye katkısı olabileceği dikkate alınmalıdır.

Topikal imikimod, sistemik ve intralezyonel kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen mikst tip infantil hemanjiyomların tedavisinde etkili ve güvenilir alternatif bir ajan olarak görülmektedir (Tablo 2). Ancak imikimodun mikst tipteki hemanjiyomlardaki etkinliğine dair geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):477-93; quiz 494-6.
2. Berekat C, Şener İ, Öğütçen-Toller M, Altunkaynak Z, Şenyurt Ö. [Vascular lesions in the oral cavity: report of two hemangioma cases]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2011;17(2):232-6.
3. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000;136(7):905-14.
4. Çıtak EÇ, Oğuz A. [Clinical characteristics and treatment modalities of childhood hemangiomas]. *Gaziantep Medical Journal* 2009;15(1):71-9.
5. Karameşe M, Keskin M, Beydeş T, Tosun Z, Savacı N. [Open rhinoplasty approach for nasal hemangioma]. *Türk Plast Surg* 2008;16(2):70-3.
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51.
7. Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, Sun P, Wang XQ, Miller R, et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol* 2003;121(5):1205-9.
8. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138(7):881-4; discussion 884.
9. Welsh O, Olazarán Z, Gómez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):639-42.
10. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, Turgeon KL, Reep MD, Tanphaichitr A. Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2005;22(3):254-6.
11. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):63-8.
12. Barry RB, Hughes BR, Cook LJ. Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(4):446-9.
13. Garzon MC, Frieden IJ. Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(4):446-9.
14. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):230-9.